Zur Lehre von der organischen Grundsubstanz der Harnconcremente.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Bohlen aus Meiningen,

Volontärarzt an der Kgl. medizinischen Poliklinik in München,

im Manuskript: Dezember 1895.

München.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Zur Lehre von der organischen Grundsubstanz der Harnconcremente.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Bohlen aus Meiningen,
Volontärarzt an der Kgl. medizinischen Poliklinik in München,

im Manuskript: Dezember 1895.

München.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Referent:
Geheimrat Professor Dr. von Ziemssen.

Auf meine Bitte um ein Thema zur Inaugural-Dissertation stellte mir im Februar 1895 mein hochverehrter Chef, Herr Professor Dr. Moritz, die Aufgabe, zu untersuchen, ob das Harnsäuresediment constant eine organische, eiweissartige Substanz eingeschlossen enthalte, und welches die Folgerungen sein müssten, die sich an einen solchen Befund eventuell knüpfen würden.

Bekanntlich enthalten die Harnconcremente regelmässig ausser den eigentlichen Steinbildnern noch organische Substanz, die sich chemisch wie Eiweiss verhält. — Dagegen wird allgemein angenommen, dass die Harnsäurekrystalle, welche beim Stehen so vieler Harne ausfallen, also die harnsauren Sedimente, nur aus Harnsäure und Harnpigmenten bestehen. —

Herr Professor Moritz fand indess gelegentlich, dass typische Harnsäure-Krystalle, die unzweifelhaft erst im Glase ausgefallen waren, bei ihrer Auflösung in schwachen Alkalien oder durch langsames Erwärmen (unter dem Mikroskop) eine homogene, farblose aber färbbare Substanz zurückliessen, welche ganz die Conturen und die Grösse der ursprünglich vorhanden gewesenen Krystalle beibehielt. — Es lag natürlich sehr nahe, diese Substanz mit

derjenigen, welche die „Stromata" der Harnconcremente (Gries, Sand, Steine) bildet, in Beziehung zu bringen.

Ich bin meinem Chef zu grossem Dank dafür verpflichtet, dass er mir die weitere Verfolgung seiner interessanten Beobachtung übertrug und die später zu beschreibenden Untersuchungen eingehend leitete.

Seinen Assistenten, den Herren Priv.-Docent Dr. H. Neumayer, Dr. Luxenburger und Dr. Goldschmidt, möchte ich gleichfalls an dieser Stelle meinen besten Dank für ihre freundliche Unterstützung meiner bezgl. Arbeiten aussprechen.

Bevor ich daran gehen kann, zu berichten, durch welche Versuche wir bemüht waren, zu ermitteln, ob in den Harnsäuresedimenten constant Eiweissstromata vorhanden sind, besonders aber ehe in eine Erörterung der Versuchsresultate eingetreten werden kann, empfiehlt es sich wohl, Geschichte und gegenwärtigen Stand der Lehre von der organischen Grundsubstanz der Harnconcremente zu besprechen. Namentlich von zahlreichen Einzelheiten, worauf wir werden Bezug nehmen müssen, darf nicht vorausgesetzt werden, dass sie allgemein bekannt sind.

Ausführlich vorgetragen findet sich die Geschichte der organischen Grundsubstanz bei Ebstein, aus dessen Angaben auch die folgenden Daten grösstenteils — und vielfach wörtlich — entnommen sind. Prof. Ebstein hat in seinem 1884 erschienenen ausgezeichneten Werk „Natur und Behandlung der Harnsteine" in eingehendster Weise an der Hand wohl der ganzen einschlägigen Literatur und auf Grund umfangreicher eigener Unter-

suchungen die Frage von der organischen Substanz in den Concrementen erörtert, und die von ihm in jener Monographie niedergelegten Anschauungen sind sozusagen zur „geltenden Theorie" geworden. — (Von der Opposition, welche sie erfuhren, werden wir später zu handeln haben.) — Man könnte deshalb die Geschichte der organischen Grundsubstanz in zwei Teilen besprechen, wobei die bis zu Ebsteins grosser umfassender Arbeit gehegten Anschauungen als die älteren zusammenzunehmen wären, während Ebsteins und seiner Gegner und Nachfolger Theorien den modernen oder auch gegenwärtigen Stand darstellen würden.

Anton von Heyde scheint die organische Substanz der Harnsteine zuerst (1684) beobachtet zu haben, indem er die Steine in Salpetersäure löste. Einige Jahre später beschrieb sie Rommelius als eine Art von Häutchen (pellicula), welches er bei der Lösung kleiner Steine, die in der Blase eines Ochsen gefunden worden waren, beobachtete. Tenon fasste die organische Substanz als die erste Anlage der tierischen Concretionen auf (1764), während Stöhelin die animale Substanz als das leimartige Bindemittel der steinigen Moleküle ansah. Scheele, der Entdecker der Harnsäure, kennt gleichfalls die „animale Substanz". Bergmann und Pearson, welche nach Scheele zuerst den chemischen Eigenschaften der Harnsteine ihre Aufmerksamkeit zuwandten, schenkten der animalen Substanz wenig Bedeutung. Bergmann gibt nur an, dass sie leichte, unlösliche Flocken bilde, Pearson rechnete sie ausdrücklich nicht zu den notwendigen Bestandteilen der Harnsteine. Austin

dagegen betonte (1791) mit besonderem Nachdruck die Wichtigkeit der organischen Substanz für die Steinbildung. Er schloss aus seinen Beobachtungen, dass der Blasenstein nur zu einem sehr kleinen Teile und oft gar nicht von dem Urine, wie er aus der Niere ausgeschieden wird, erzeugt werde, sondern vorzüglich von dem Mucus der Teile, durch welche der Urin geht. Er fand durch seine Analysen, dass der Blasenstein hauptsächlich verhärteter Mucus oder entzündbare Materie sei. — Es folgten nun 1803 die Untersuchungen von Fourcroy und Vauquelin. Diese Forscher sprachen zum ersten Male klar und bestimmt aus, dass animale Substanz in einer gewissen Menge in menschlichen Harnsteinen jeder Art enthalten sei; auch fanden sie schon, dass dieselbe am häufigsten aus einer albuminösen oder gallertartigen Substanz bestehe. — Thomson (1809) und Wollaston (1810) schreiben der aus geronnenem Eiweissstoff und Gallerte bestehenden organischen Substanz der Steine einen erheblichen Einfluss auf deren Entstehung zu, eine Ansicht, zu der sich (1820) auch Ph. von Walther bekannte. In eigenartiger Weise gestaltete Meckel von Hemsbach die Lehre von der organischen Substanz der Harnsteine. Nach ihm hängt die Harnsteinbildung von dem Zusammentreffen eines „katarrhalisch stagnierenden, sauren Schleims" mit einem passenden Versteinerungsmittel ab. — Diese, im Jahre 1856 veröffentlichte Anschauung, sowie die übrigen neueren Arbeiten, in denen die Frage von der organischen Substanz der Harnconcremente diskutiert wird, finden bei Ebstein mehr im Texte verstreut ihre Besprechung. Wir möchten das für uns Wesentlichere

daraus hier anfügen. Es handelt sich um die Ansichten von

Joh. Flor. Heller	1860
H. V. Carter	1873
Ralfe	1875
R. Ultzmann	1875
A. Cantani	1878.

Heller stellt das Vorhandensein von einem die einzelnen Partikelchen der steinbildenden Substanzen verbindenden Materiale in Abrede. Er bezeichnet die Harnsteine als Conglomerate normaler oder abnormer Harnbestandteile. Er verlangt für die Ausscheidung der Harnbestandteile einen festen Körper als Grundlage — seien es einmal secernierte Harnbestandteile oder von Aussen in die Blase gelangte Gegenstände — die weitere Conglomeration geschehe dann durch Adhäsion ohne Kleister. 1873 trat in England Carter für die animale Basis als einen wesentlichen Bestandteil aller Harnsteine ein, wie er überhaupt im allgemeinen den colloïden, nicht krystallisierten Körperbestandteilen einen wesentlichen Einfluss auf die Steinerzeugung zuschrieb. Er fand in England lebhaften Widerspruch, vor allem durch Ralfe (1875, Lancet). 1875 erschien dann das bekannte Buch von Ultzmann „Über Harnsteinbildung", welches in zahlreichen Beziehungen für längere Zeit dominierend wurde.

Ultzmann verfügte über das grosse Material der Wiener Sammlungen und bearbeitete es in eingehender Weise. Er kam dabei auch in weiteren Arbeiten 1878 und 1882 zu ganz ähnlichen Ansichten von der organischen Grundsubstanz wie Heller: er leugnete ihr Vorhandensein. Man muss bedenken,

dass sich ihm die Frage nach der organischen Grundsubstanz darstellte als die Frage nach einem Kleister zwischen den einzelnen Sedimenten. So dachten sich wohl vor Ebstein die meisten Ärzte, die überhaupt mit der organischen Substanz als etwas wesentlichem rechneten, die Wirkung derselben — und 1878 trat dann auch wieder Cantani für sie ein. H. Meckel (1856) erteilt Ph. v. Walther (1820) ein besonderes Lob dafür, dass er bereits — was er selbst annimmt — richtig erkannt habe, nämlich, dass ohne die vermöge eines katarrhalischen Zustandes zustande kommende Absonderung eines klebenden Bindemittels nur Sand und Gries entstehe. — Gegen diese Betrachtungsweise, dass also Harnconcretionen ein mit Schleim zusammengebackenes Conglomerat der Harnsedimente bilden, wendet Ultzmann sich, wenn er sagt: „Erstens findet man an Dünnschliffen mikroskopisch nicht das notwendige Bindemittel, und zweitens erscheinen die Steinbildner mikroskopisch in ganz anderen Krystallgestalten als in den Harnsedimenten." Er bildete für den eigenartigen Vorgang, als welcher ihm die Harnsteinbildung erschien, den Ausdruck „Massenkrystallisation". Im Anschluss nämlich an Assmuths Untersuchungen über die beschleunigte Harnsäureauskrystallisierung bei Steigerung der Harnacidität und gestützt auf eigene Untersuchungen, glaubt er, dass stark saure Harne und besonders stark saure concentrierte Harne in den Harnwegen ihre Harnsäure präciptiert abgeben können, wobei die Krystalle unregelmässig und besonders in drusig-spiessigen Formen ausfielen, welche geneigt sind, sich ineinander zu verwirren und — ohne allen Kleister — grössere krystallinische Aggregate zu bilden.

1884 erschien nun Ebsteins „Natur und Behandlung der Harnsteine".

Diese ausgezeichnete Arbeit, mit der wir uns jetzt hauptsächlich und eingehend zu beschäftigen haben, ist insofern anerkanntermassen für unsere Kenntnisse über die Eiweisssubstanz in den Harnsteinen Epoche machend, als nach ihrem Erscheinen nicht mehr daran gezweifelt werden konnte, dass in allen Harnconcrementen constant organische eiweissartige Substanz vorhanden ist, was schon andere, besonders Fourcroy und Vauquelin behaupteten, jedoch ohne alle Zweifel unmöglich zu machen, wie wir bei dem geschichtlichen Überblick sahen.

Die von ihm als stets vorhanden erwiesene eiweissartige Grundsubstanz ist nun nach seiner Ansicht das Skelet des Steins und nicht nur für sein Wachstum, sondern überhaupt für sein Zustandekommen unentbehrlich. Öfters wird nahezu direkt ausgesprochen, dass die Gegenwart von Eiweisssubstanzen, in welche sich die Harnsäure, resp. ein andrer Steinbildner, niederschlagen kann, nicht nur conditio sine qua non, sondern Ursache der Steinbildung sei.

Dieser Körper ist nun in den grössten wie den kleinsten Concrementen durch vorsichtige Lösung des Minerals nachweisbar.

Die kleinsten Concremente sind der Harnsand (von zackigen, unregelmässigen Formen) und der Harngries (von mehr kugeliger Gestalt). Sand und Gries zusammen sind wesensverschieden vom Sediment, womit sie bisher zusammengeworfen wurden. Sand und Gries — „und mögen ihre Formen besonders grossen Einzelkrystallen oder Conglomeraten von solchen zum Verwechseln ähnlich zu sein er-

scheinen" — unterscheiden sich vom Sediment. Nämlich: Der harnsaure, innerhalb der Harnorgane ausgeschiedene Sand (und Gries) löst sich in den bekannten, in geeigneter Weise gehandhabten Lösungsmitteln der Harnsäure nicht vollständig, wie das erfahrungsgemäss (!) bei den nach der Entleerung des Harns im Uringlas sich abscheidenden Harnsäuresedimenten regelmässig der Fall ist. Es löst sich nämlich von dem ersteren, d. i. also von dem harnsauren Sande (und Griese) nur die Harnsäure, während eine, die Form und die Conturen des Sandkorns (und Grieskorns) bewahrende, aber nicht aus Harnsäure bestehende Substanz zurückbleibt. Dieselbe ist unter allen Umständen, auch nach der Behandlung mit Alkohol, von überaus weicher Consistenz. Sie wird schon durch den leichten Druck des Deckglases in ihrer Configuration geschädigt und muss, wenn man sie gut konservieren will, durch ein zwischen Objektträger und Deckglas eingeschobenes Schutzmittel, am bequemsten durch Deckglasfragmente, vor Druck geschützt werden. Die Substanz zeigt bei durchfallendem Lichte eine grauweisse oder leicht gelbliche Farbe. Sie lässt, unter dem Mikroskop, weder Zellen noch Kerne, überhaupt keinerlei Struktur oder Textur erkennen; sie nimmt leicht Tinktionsflüssigkeiten an. Als Färbemittel wurden Lithioncarmin, Bismarckbraun, saures Hämatoxylin angewendet. Die Substanz verbrennt, an der Luft erhitzt, unter Verbreitung des Geruches nach verbrannten Hornsubstanzen, in alkalischer Lösung zeigt dieselbe bei Zusatz einer verdünnten Kupfervitriollösung eine violette Färbung. Beim Erwärmen mit Millons Reagens nimmt sie eine schön rote Färbung an. Unter dem

Mikroskope nimmt die Substanz bei Behandlung mit Jod eine intensiv braungelbe Färbung an. Wurde sie unter dem Mikroskop mit Zucker und Schwefelsäure behandelt, so färbte sie sich schön purpurviolett. Die Substanz löst sich bei Digerierung mit künstlichem Magensaft leicht und gibt dann die bekannten Peptonreaktionen; bei Zusatz von Tannin nämlich entsteht eine deutlich opalisierende Trübung und beim Kochen und Zusatz von Salpetersäure kommt keine Fällung zustande. Alle diese Reaktionen sprechen dafür, dass diese Substanz eine organische und zwar in die Gruppe der Eiweisskörper gehörige ist. Die beschriebenen Reaktionen gibt das Gerüst der Steine in gleicher Weise wie das des Sandes und Grieses.

Der Eiweisskörper beteiligt sich in folgender Weise am Aufbau der Steine:

1. Indem er concentrisch-schalig wächst, während sich das Mineral radialfaserig-krystallinisch darin ausscheidet. Löst man das Mineral, so bleibt nur die concentrisch geschichtete Gerüstsubstanz zurück.

2. Indem er den Kitt zwischen wirr-krystallinischen Massen bildet. Löst man in solchen Concrementen das Mineral, so bleibt eine Art Maschenwerk zurück.

3. Diese beiden Haupttypen können im gleichen Stein zusammen vorkommen und zwar besonders derart, dass die innern Partieen den ersten Typus bieten, während in den äussern der zweite Platz greift.

4. Diese Typen finden sich bei den häufigsten Steinen, denen aus Harnsäure. Das Gerüst der anderen Steinarten zeigt Variationen der geschilderten Typen.

Über Quellen und Ursprung der Gerüst-

substanz trägt Ebstein folgende Ansichten vor: Während die früheren Forscher, die überhaupt die organische Substanz in den Harnconcrementen anerkannten, stets auf die Schleimhaut der Harnwege als die Ursprungsstätte derselben recurrierten, trat immer und immer wieder die Frage auf, ob die vorausgesetzten Katarrhe der Nierenbecken, Ureteren und Blase denn auch wirklich der constante oder auch nur gewöhnliche Faktor seien. Man hatte ja oft genug Gelegenheit, zu beobachten, dass Harnsteine und gerade die häufigsten, die aus Harnsäure und ihren Verbindungen bestehenden, zu Stande gekommen waren, ohne dass sich die klinischen Zeichen eines Katarrhes oder eines anderen Erkrankungsprozesses der Harnwege nachweisen liessen, und ferner, dass oft genug Katarrhe der Harnwege vorkommen, ohne dass es zu Steinbildungen kommt.

Meckels Annahme eines chronischen, leichten, symptomatisch oft nicht bemerkbaren Katarrhs gehört in das Bereich der unbeweisbaren Hypothesen.

So muss man — nach Ebstein — dazu kommen, „die Nieren selbst, wenigstens für einen Teil der Fälle, betreffs der Bildung von organischem Material, welches zur Grundlage der Harnsteine dienen könnte, ins Auge zu fassen." Und nun schildert Ebstein zunächst zwei Prozesse in den Nieren, auf welche man verfällt, weil sie zu dem häufigsten Steinbildungsmateriale, der Harnsäure, gewisse Beziehungen haben, und, im Anschluss daran, einige andere krankhafte Prozesse in den Nieren. Jene zwei — sit venia verbo — Harnsäureaffektionen der Nieren sind a) der harnsaure Niereninfarkt der Neugebornen und analoge fötale Zustände der Nieren und b) die Gicht-

niere. Die im Anschluss daran erwähnten anderen pathologischen Prozesse der Nieren sind c) „Klümpchen"bildungen in Nierencysten.

Der Harnsäureinfarkt besteht nach Ebstein aus einer Stauung von „Harnsäurekügelchen", welche beim Verlassen der Harnsäure abgebenden Zellen diese zerstört haben und ihr Protoplasma mit sich nehmen. Der Prozess ist analog dem physiologischen Modus der Harnsäureabscheidung beim Vogel und anderen Tieren, ist aber für den Menschen pathologisch.

Die Gichtniere ist ein Zustand der Niere, bei welchem die Harnsäure ihre nekrotisierende Wirkung entfaltet, Gewebe zerstört und sich in dem Zerstörten ausscheidet. Auch von den anderweitigen Zuständen der Niere, wobei „Klümpchen" gebildet werden, besonders in Nierencysten, betont Ebstein ausdrücklich, dass sie niemals in den Rahmen physiologischer Zustände gehören.

Ferner nimmt dann auch Ebstein, wie die früheren Forscher es ausschliesslich thaten, die Harnwege als Bildungsstätten des organischen Materials für einen Teil der Fälle in Anspruch. Er lässt von den Prozessen in den Harnwegen eine ganze Reihe als die Eiweisssubstanz liefernd gelten — aber auch wieder lauter pathologische:

Den epithelialen Katarrh, die eitrigen Katarrhe, nekrotische Prozesse der Blase, Blutungen, Spermaretentionen u. e. a.

Durch alle diese Punkte zieht sich, wie wir sehen, der Gedanke hindurch, dass Eiweiss zum Gerüst von Concretionen nur durch pathologische Prozesse geliefert werden kann.

Zwei Jahre nun nach dem Erscheinen des soeben

— quoad organische Grundsubstanz — excerpierten Ebstein'schen Werkes bekannte sich E. Pfeiffer zu einer anderen Ansicht betreffs der Quellen der organischen Substanz.

Er behauptete, dass auch der normale Urin hinreichend organisches Plasma besitzt, um das Gerüst der Harnsteine zu liefern. Er hatte beobachtet, dass Klümpchen reiner Harnsäure, die über einen Monat lang in täglich erneuertem Urin lagen, am Ende dieser Zeit zu kleinen Steinen mit schönem organischem Gerüst herangewachsen waren.

1887 stellte Maschka eine ganz neue Ansicht über die Ursache der Steinbildung auf. Er meinte, dass die Steinbildung in den Nieren meist auf Grund einer Circulationsstörung (von längerer Dauer) in den Nieren beruhe. Nach ihm veranlasst die Verlangsamung des Blutstroms und die Herabsetzung des Blutdrucks ein leichteres Ausfallen der betreffenden steinbildenden Substanzen. Diese Verlangsamung des Stromes in den Nierenwegen und die sekundäre Schwellung und Auflockerung der Wände derselben sind Hauptursachen der Ablagerung der Steinbildner und es müssen beide wahrscheinlich gleichzeitig vorhanden sein. Es muss angenommen werden, dass diese Momente auch die Anregung zur Lieferung organischen Materials geben. 1889 hat dann Stern unter der Anleitung von Bollinger diese Angaben an der Hand von circa 4000 Münchener Sektionen einer Prüfung unterzogen und ist zu der Fragestellung gelangt, ob nicht Herzaffektionen, besonders Entartung des Muskels, in Gemeinschaft mit einer vorhandenen Diathese die Grundlage zur Entwickelung von Harn-, besonders Nierensteinen gäben.

Stern hat diese Frage dahin beantwortet, dass selbst wenn noch weit häufiger, als es thatsächlich geschieht, bei den Fällen von Steinkrankheit gleichzeitig Veränderungen des Herzens bei der Leichenöffnung gefunden würden, sich auf Grund klinischer Thatsachen doch nicht die Behauptung aufrecht erhalten lassen würde, dass zu der Zeit, wo die Steinbildung begann, beziehungsweise die ersten Steine entleert wurden, immer, oder auch nur fast immer, bereits die ersten Symptome einer Erkrankung des Herzens vorhanden waren.

Im gleichen Jahr äusserte sich Klebs in seiner allgemeinen Pathologie zu der Sache. Er acceptiert die Ansicht, dass einfache Sedimentbildung noch keine Steine erzeugt, als ein weiteres Hilfsmoment hierfür wird das organische Gerüst Ebsteins zugelassen. Dieses entstammt der Schleimhaut der Harnwege, doch ist es ungewiss, ja eine willkürliche Annahme, dass in allen Fällen dazu katarrhalische Vorgänge notwendig sind. Vielleicht kann auch ohne solche ein eiweiss- oder schleimähnliches Sekret die grundlegende Substanz liefern.

Inzwischen war — 1887 — Posner mit einer zur Sache gehörigen Beobachtung hervorgetreten. — Nachdem er zunächst geäussert:

„Wir haben uns überzeugt, dass bei jedwedem Stein — mit geringen Ausnahmen — eine förmliche Versteinerung einer ursprünglich vorhandenen organischen Grundlage stattfindet, eine innige Durchtränkung derselben mit dem krystallinischen oder mineralischen Material“ (er geht hiermit noch über Ebstein hinaus, der dies nur für einen Teil der Fälle behauptet, wenn ich ihn recht verstehe), spricht

er sich für den fundamentalen Unterschied zwischen Sediment und Concrement ganz im Ebstein'schen Sinne aus (nur findet er schon das Gerüst des Grieses und Sandes geschichtet — concentrisch, während Ebstein dies erst für Concretionen beschreibt, die über Sand- und Griesgrösse hinausgehen). Dann aber sagt er wörtlich: „Ich möchte hier noch einen Schritt weiter gehen. Ihnen allen ist bekannt, dass in manchen Urinen im Sediment nicht, oder wenigstens nicht ausschliesslich, die typischen Formen der Krystalle auftreten: statt des Briefcouverts finden wir Rosetten oder sogenannte Dumb-bells von oxalsaurem Kalk, statt der Wetzsteine oder rhombischen Tafeln,*)

*) Ich muss hier eine textkritische Bemerkung anfügen. Es ist aus dem Satz nicht absolut sicher zu entnehmen, ob Posner unter „von Harnsäure unregelmässige Kugeln etc.", die er den typischen Formen der Krystalle gegenüberstellt, auch die anderen atypischen Formen der Harnsäurekrystalle (Tonnen, Sterne, Rosetten und dergl.) begreift, welche sich auf den Wetzstein und damit auf die rhombische Platte zurückführen lassen. Da diese Frage für unsere Arbeit von Bedeutung ist, so stelle ich fest, dass ich die Sache folgendermassen aufgefasst habe: Posner hat bei den kugelartigen und Dumbbell-Formen des Harnsäuresediments die Stromata gesehen, nicht aber bei den andern atypischen Formen. — Zu dieser Deutung kommt man mit Sicherheit, wenn man Posners 1899 erschienenes Büchelchen „Diagnostik der Harnkrankheiten" zur Hand nimmt. Dort heisst es (pag. 59): „Lassen sich so die echt-krystallinischen Niederschläge meist schon durch den blossen Anblick ziemlich sicher deuten, so gerät man bisweilen in einige Verlegenheit gegenüber eigentümlichen, Kugel- oder Trommelschlegelartigen Gebilden (Dumbbells), die durch keine charakteristischen

von Harnsäure unregelmässige Kugeln etc., — und auch bei diesen bleibt nach der Auflösung eine zarte durch Jod färbbare Masse in der alten Form zurück! Zweifellos haben also diese atypischen Bildungen eine andere Bedeutung — es handelt sich nicht um eine willkürliche oder zufällige Abänderung der Krystallformen, sondern um eine Combination der Krystalle mit einer fremdartigen Substanz, die offenbar der Grundsubstanz der Harnsteine an die Seite gesetzt werden muss. Man darf nun noch nicht — mit Carter, der vor Jahren schon die Aufmerksamkeit auf diese Verhältnisse gelenkt hat, — direkt aus dem Auftreten solcher Krystallformen gleich eine Krankheit des Trägers diagnosticieren, aber ich möchte immerhin diese Produkte etwa als „Mikrolithen", als Zeugen einer, wenn ich so sagen darf, lokalen (?) Steinbildung in Anspruch nehmen, und in diesem Betracht scheinen sie mir jedenfalls einer höheren Beachtung wert, als ihnen gemeinhin bei der Harnuntersuchung zu Teil wird." —

In Anmerkung fügt er hinzu: „Übrigens wäre es

Eigentümlichkeiten ihre Zugehörigkeit zur einen oder der andern Gruppe erkennen lassen . . . ." „Es sind diese eigentümlichen Bildungen unserer Meinung nach nicht aufzufassen als einfach irreguläre Krystallisationen, sondern sie stellen bereits eine Combination der krystallinischen Elemente mit jener „organischen Grundlage" dar, von welcher wir namentlich durch die Untersuchungen Ebsteins u. a. wissen, dass sie zum Zustandekommen einer echten Steinbildung unentbehrlich ist. . . ." Uebrigens ist auch nicht unzweideutig ausgesprochen, wie hier der Begriff „Sediment" gefasst werden soll — ob auch im Ebstein'schen Sinn?

falsch, anzunehmen, dass jegliche organische Beimischung eine derartige Formstörung erzeugte: im ammoniakalisch gährenden Harn findet man mitunter ganz typische Sargdeckel, nach deren Auflösung massenhafte Coccen zurückbleiben; und ähnlich habe ich auch im Tierharn ausgebildete Krystalle von kohlensaurem Kalk mit einer organischen Grundlage gefunden."

1891 ergriff nun Ebstein selbst wieder das Wort in seiner mit Nicolaier zusammen verfassten Arbeit „Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen". Diese Arbeit verfolgt als Hauptzweck, darzuthun, dass man mittels Fütterung von Oxamid, also eines Körpers, der einem der normalen Stoffwechselprodukte nahe steht — (der Oxalsäure) — ohne einen fremden Körper in die Harnwege einzuführen, echte Concremente erzeugen kann, die aus dem betreffenden Körper mit Grundlage eines organischen Gerüstes bestehen. Das Oxamid — dessen protoplasmairritierende Wirkung durch Hornhautversuche experimentell dargethan wird — schafft sich das Material zu seinem Gerüst selbst und bildet also ein vollkommenes Analogon zur Harnsäure. So ist die 1884 ausgesprochene Theorie vorzüglich gestützt.

Daneben setzt sich Ebstein mit den Autoren auseinander, die in der Zwischenzeit von der seinen abweichende Ansichten über die Harnsteinbildung geäussert haben.

Zunächst werden da die Versuche Emil Pfeiffers einer Kritik unterzogen. Dieselben gingen, wie erwähnt, darauf hinaus, dass Harnsäureklümpchen durch Übergiessen mit immer erneuertem Urin mit der Zeit sich zu gerüsthaltigen grösseren Con-

crementchen auswachsen. Sie beruhten auf der Anschauung oder führten dazu, dass auch im normalen Urin hinreichend organisches Plasma vorhanden sei, um das organische Gerüst der Harnsteine zu liefern. Darauf hin gibt Ebstein selbst zu, dass „sich von vornherein die Möglichkeit nicht leugnen lässt, dass die auch im normalen Harn enthaltenen organischen (animalischen) Stoffe (Schleim und Kohlehydrate — tierisches Gummi —) in der Weise, wie Pfeiffer es sich denkt, das organische Gerüst für die bei seinen Versuchen erhaltenen harnsauren Concremente liefern können". Sodann prüft er die Pfeifferschen Versuche nach unter Benützung verfeinerter Methoden, obwohl er den Pfeiffer'schen Versuchen eine Bedeutung für die Erklärung der Entstehung der Harnsteine nicht beilegen zu können glaubt — auf Grund nämlich der Annahme, dass dabei Mikroorganismen eine Rolle gespielt haben könnten und ferner deshalb, weil man aus Pfeiffers Darlegung nicht erkennen könne, ob die Gewichtszunahme seiner Steine durch Apposition bedingt worden sei; es scheine also dieselbe lediglich durch Intussusception bewirkt worden zu sein. Seine eigenen Versuche nun ergaben: Einige Concrementchen, welche 48 Tage mit nichtsedimentierendem Urin überspült worden waren, zeigten am Ende des Versuchs äusserlich sich nicht verändert, nur hatten sie eine hellbräunliche Farbe angenommen, während sie zuerst weiss gewesen waren.

Der zweite Versuch mit sedimentierendem Urin wurde nach 54 Tagen abgebrochen. Die Harnsäure-Concremente und Harnsäureklümpchen waren nach dieser Zeit von einer dicken Schicht von Harnsäure-

Krystallen umgeben. Nach Lösung der Harnsäure aus den feinen Durchschnitten der resultierenden Gebilde „blieb zunächst ein schmaler — ich muss hier wieder wörtlich citieren — an verschiedenen Stellen in seiner Breite nahezu gleicher Rand zurück, im übrigen bestand der Schnitt, der sich unter dem Polarisationsmikroskop als optisch unwirksam erwies, und sich bei Jodzusatz auch nicht färbte, aus einer anscheinend feingranulierten chagrainierten Masse. Bei stärkerer Vergrösserung erkannte man, dass dieselbe aus sich vielfach durchkreuzenden, blassen Fäden mit einer sehr grossen Zahl von Kreuzungspunkten bestanden. Zwischen diesen Massen bestanden eine Reihe von Lücken. Bei dieser stärkeren Vergrösserung schien der schmale Saum der Schnitte aus amorphen Massen sich zusammenzusetzen. Nach Färbung dieser Schnitte mit alkalisch-alkoholischer Methylenblaulösung sowie auch mit Carbolfuchsin und nachheriger Entfärbung in absolutem Alkohol sieht man in dem Saum des Schnittes Stäbchen und Coccen in sehr grosser Zahl, der übrige Teil der Schnitte, wo die fädigen, sich kreuzenden Massen gesehen wurden, erscheint in den, in Origanumöl durchsichtig gemachten und in Canadabalsam aufbewahrten Präparaten entfärbt und zeigt jedenfalls keine durch die angegebenen Farbstoffe sich tingierenden Mikroorganismen. Bei diesen Prozeduren besteht eine grosse Neigung des aus fädigen Massen bestehenden Teiles des Präparates, sich von dem Saume loszulösen. Bei der Färbung der Präparate mit Borax- oder Lithioncarmin entstand nur eine diffuse Färbung des Randes, ohne dass Mikroorganismen erkennbar waren. Aus unseren Versuchen — sagt Ebstein —, geht

hervor, dass diese Harnsäureklümpchen allerdings ein Gerüst hatten, welches aber in ganz anderer Weise aufgebaut war, als das der menschlichen Harnsäure- und Uratsteine. Überdies ist auch der Nachweis nicht geliefert worden, dass dieses Gerüst, wie Pfeiffer annimmt, „dem organischen Plasma entstamme, welches auch der normale Harn in ausreichender Menge besitze". Die reichlichen, in dem Saum der Präparate nach Lösung der Harnsäure auffindbaren Mikroorganismen legen den Gedanken nahe, ob nicht an der Bildung der fädigen Massen auch Mikroorganismen Anteil genommen haben. War auch das Resultat in Bezug auf den Nachweis lebender Bakterien, d. h. solcher, die noch in lebensfähigem Zustand zur Konservierung gelangten, ein negatives, so ist es doch bekannt, und geht aus den Untersuchungen von Koch, Klebs usw. unzweifelhaft hervor, dass abgestorbene Bakterien Anilinfarbstoffe nicht mehr aufnehmen, und dass dies also als ein sicheres Zeichen für ihr Abgestorbensein anzusehen ist. Jedenfalls ist durch unsere Untersuchungen wohl soviel bewiesen, dass es durch die von Pfeiffer gewählte Methode nicht gelingt, Harnsäureconcremente, welche, wie er angegeben hat, den unter pathologischen Verhältnissen in der Niere des Menschen sich entwickelnden gleich sind, bezgl. in Parallele gestellt werden können, künstlich zu erzeugen." Uns scheint, dass diese beiden Versuche nicht so ganz absolut, wie Ebstein möchte, beweisend sind angesichts der bestimmten Erklärung Pfeiffers, dass seine künstlich erzeugten Steinchen „ein sehr schönes und vollkommen organisches Gerüst besassen, welches viel fester und compakter war als das der natürlichen Harnsteine".

Eine andere Versuchsreihe wurde von Ebstein so eingerichtet, dass Harnsteine in steril aufgefangenen Harn gebracht wurden und in diesem längere Zeit (24 und 34 Tage) liegen blieben, ohne dass der Harn erneuert wurde. Bei zwei von diesen Versuchen gelang es, Bakterienentwickelung gänzlich hintanzuhalten. Die betreffenden Steinchen zeigten schliesslich eine sehr geringe, innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegende, Gewichtszunahme und keine Vermehrung ihrer Grösse.

Auch diese Versuche haben Ebstein „lediglich in dem über die Pfeiffer'schen Versuche abgegebenen Urteile bestärkt".

Uns erscheinen auch sie nicht geeignet, die Angaben Pfeiffers völlig zu widerlegen. Die von Ebstein gesetzten Bedingungen (Nichterneuerung des Urins) lassen diese, die letzteren, Versuche unter wesentlich anderen als den normalen Verhältnissen vor sich gehen. Von den anderen, inzwischen veröffentlichten, Ansichten über die Pathogenese der Harnsteine bespricht Ebstein in seinem 1891 erschienenen Buche noch die von Maschka und Stern.

Zugegeben, meint Ebstein, dass zu der Zeit, wo die Steinbildung begann, beziehungsweise die ersten Steine entleert wurden, immer oder auch nur fast immer bereits Symptome einer Erkrankung des Herzens vorhanden wären, so würde sich doch nicht erweisen lassen, dass die Steinbildung das sekundäre und die Herzerkrankung das primäre sei, da unter dem Einfluss der harnsauren Diathese ebenso wie andere Organe auch das Herz geschädigt wird, und wir werden zugeben müssen, dass beide, die Herz-

krankheit und die Steinbildung, obwohl von derselben Ursache bedingt, durchaus unabhängig von einander entstehen können. Dass bei den Sektionen der mit Oxamid gefütterten Tiere ausser an den Harnorganen keine Organveränderungen gefunden wurden, insbesondere auch keine Störung des Herzmuskels, selbst nicht in den Fällen, wo die Zahl der gebildeten Harnsteine eine so erhebliche und die Grösse einzelner derselben eine so bedeutende war, wie sie beim Menschen im allgemeinen nur selten vorkommt — das ist natürlich lehrreich gegenüber den von Maschka beschuldigten ätiologischen Momenten. Dass aber diese, die durch Herzkrankheiten bedingten Circulationsstörungen (und überdies auch noch manche andere Dinge) der Entstehung der Harnsteine Vorschub leisten und ihr Wachstum begünstigen können, wird als keinem Zweifel unterliegend zugegeben.

Mit der oben erwähnten Opposition von Klebs, die ja allerdings auch nicht als separate Arbeit erschien, setzt sich Ebstein nicht auseinander. Aber auch der Posner'schen „Mikrolithen" finden wir nicht Erwähnung gethan.

Besonders erwähnenswert, resp. der von uns vorzutragenden Befunde wegen der Erwähnung bedürftig, erschienen uns aus dem Ebstein'schen Buch nur noch folgende Punkte:

1. Der 1884 aufgestellte Unterschied zwischen Sedimenten und Concrementen wird 1891 vollkommen aufrecht erhalten und der Satz ausgesprochen: (pag. 10) „Es ist wohl angenommen worden, dass Harnsäurekrystalle innerhalb der Harnwege ausfallen. Es ist diese Annahme aber hinfällig geworden, nachdem einer von

uns (Ebstein) gelehrt hat, dass auch die harnsauren Sand- und Griesskörner, selbst wenn dieselben in Formen auftreten, welche Krystallconglomeraten oder auch besonders grossen Einzelkrystallen zum Verwechseln ähnlich zu sein scheinen, stets ein den harnsauren Sandkörnern in Form und Grösse ganz vollkommen entsprechendes aus einer eiweissartigen Substanz bestehendes Gerüst besitzen, (!) so dass man — und dies ist auch für die ärztliche Praxis von einer nicht zu unterschätzenden Wichtigkeit — in der Lage ist, aus Harnsäure oder Uraten bestehenden im Körper gebildeten Sand von Harnsäuresedimenten mit Sicherheit zu unterscheiden."

Hierzu ist zu bemerken, dass neben den Stellen, an welchen Sedimente und Concremente eben so scharf getrennt werden, wie in der „Natur und Behandlung der Harnsteine" sich auch folgender Satz findet: (pag. 130) . . „Fehlte die organische Substanz ganz, so würde sich nur ein harnsaures Sediment in den Harnorganen bilden. Der Leser sieht hieraus, dass ich auch nicht leugne, dass sich harnsaure Sedimente innerhalb der Harnwege bilden können." Voraus geht eine kurze Schilderung von Stempartieen, sogen. „wirrkrystallinischen", bei deren Lösung sich kein zusammenhangendes Gerüst, sondern ein mehr maschenartig zu denkendes Bindemittel zeigt, das in Form einzelner Flocken zurückbleibt.

2. pag. 123 finden wir dann folgende Stelle: „In offenbar sehr seltenen Fällen können auch andersgestaltete Oxalatconcremente den durch die Harnröhre entleert werden, welche in ihrer äusseren Erscheinungsweise vollkommen das Bild eines regellosen Aggregates von Krystallen darbieten, welche aber

delt." —

Ein entsprechender Fall wird näher beschrieben.

ment wird also um jeden Preis aufrecht erhalten.

3. Auch der Gedanke, dass organisches Material

erforschen . . . ist in der Regel in den Fällen leicht

zugängliche Prozesse in den Harnorganen sich

Schwierigkeiten finden sich dann, wenn solche Prozesse in den Harnorganen nicht vorhanden sind. Im

fache Weise das zur Bildung der Harnsteine er-

geschafft werden kann, nämlich 1. dadurch, dass die

bei unsern Tierversuchen gethan hat, das zum Auf-

Material selbst schaffen, indem sie entzündliche oder

sowie 2. dadurch, dass das organische Gerüst sich

wickelt, welche aber nicht durch die Steinbildner

selbst, sondern auf infektiöser Basis erzeugt wurden, wobei freilich — das darf man heute wohl mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen — in beiden Fällen chemische Körper wirksam sind, die auf das Protoplasma des tierischen Organismus, insbesondere aber auf das der Harnorgane eine toxische Wirkung haben. Der 3. für die Beschaffung des zum Aufbau der Harnsteine notwendigen eiweissartigen Materials in Frage kommende Modus dürfte eine Combination der unter 1. und 2. erwähnten Prozesse sein."

Der Möglichkeit einer Mitwirkung normaler, eiweissartige Stoffe liefernder, Prozesse wird mit keinem Wort gedacht. —

4. Endlich ist für uns noch wichtig, zu wissen, dass Ebstein noch einmal, wie bei der unter 2. erwähnten Gelegenheit, ganz nahe daran gewesen sein muss, dieselbe Frage zu stellen, welche unserer Arbeit zu Grunde liegt. Die Sache ist folgendermassen. Wie die Oxalat-, Phosphat- und kohlensauren Kalksteine des Menschen, soweit sie concentrisch-radialfaserig gebaut sind, so zeigten sich auch die Oxamidsteine optisch als Sphärolithe. — Dies und eine Reihe andere Momente veranlassten nun Ebstein, sich mit Versuchen über künstliche Sphärolithbildung aus den Steinbildnern zu beschäftigen, besonders aus Lösungen der Steinbildner, wozu Eiweiss gesetzt war.

Mit Harnsäurelösungen gelang es nun, Sphärolithe zu gewinnen, und zwar sowohl ohne als mit Zusatz von Eiweiss zur alkalischen Harnsäurelösung. Wörtlich heisst es dann: „Es ist uns jedoch bis jetzt nicht gelungen, den Nachweis zu liefern, dass das

Eiweiss wirklich in diese Sphärolithe übergegangen ist, d. h., dass diese Sphärolithe ein Eiweissgerüst haben. Bringt man nämlich zu diesen (den unter Eiweisszusatz zur Lösung erzeugten) Sphärolithen einige Tropfen einer wässerigen schwachen Piperazinlösung, so kann man unter dem Mikroskop verfolgen, wie die Sphärolithe allmählich, und zwar von der Peripherie nach der Mitte zu, ganz wieder aufgelöst werden. Das Interferenzkreuz wird immer schwächer und verschwindet schliesslich ganz. Es bleibt dann ein, der Grösse und Gestalt der ursprünglichen Sphärolithe entsprechendes, farb- und strukturloses Gebilde zurück. Dasselbe Gebilde restiert aber auch nach der Auflösung der aus Harnsäure und verdünnter Natronlauge o h n e Eiweisszusatz erzeugten Sphärolithe."

Alle diese Punkte werden wir später zu besprechen haben. Von dem Standpunkt aus, den wir alsbald vorzuschlagen haben, werden sie sich sämtlich anders ausnehmen.

Damit aber können wir unser Referat über das Buch von E b s t e i n und N i c o l a i e r schliessen.

Nach dieser Arbeit finden wir (also von 1891 bis 1895) nichts wesentliches mehr in der Literatur über unsern Gegenstand. Die P o s n e r' schen Mikrolithen fanden gelegentlich widerspruchslos Erwähnung. Mehrere Arbeiten über die Bedingungen des Harnsäureausfallens sind erschienen, aber es ist uns darunter keine bekannt geworden, welche unsere organische Grundsubstanz in den Bereich der Diskussion zöge. —

Eine Antwort von E. P f e i f f e r auf die E b s t e i n' sche Kritik seiner Versuche zur Erzeugung

künstlicher Concremente ist bisher, soweit uns bekannt, nicht erfolgt.

Nach der im Vorstehenden gegebenen Schilderung des gegenwärtigen Standes der Lehre von der organischen Grundsubstanz der Harnconcremente dürfte der Leser wohl mit uns der Meinung sein, dass es eine für die Beurteilung des Vorgetragenen sehr wesentliche neue Thatsache bedeuten würde, wenn sich herausstellte, dass die einfachen „typischen" Wetzsteine und ihre Abarten sowie auch noch andersartige Harnkrystalle, z. B. die des Tripelphosphats, ausnahmslos ein vollkommen ausgebildetes „Gerüst" im Sinne der öfters citierten Autoren enthielten.

Wie eingangs erwähnt, hatte Herr Professor Moritz mehrfach Harnsäurekrystalle untersucht, die spontan im Glase ausgefallen waren, und hatte in diesen Stromata gesehen. Als mir die Weiterverfolgung dieser Beobachtung übertragen wurde, stellte ich mir zunächst einmal ohne besondere Auswahl etwa 30 Harne in Glasgefässen auf. Allenfalls wurde darauf geachtet, dass es solche waren, in denen überhaupt ein reichlicherer Gehalt an Harnsäure erwartet werden durfte, also concentriertere. Sehr schwach saure oder alkalische wurden leicht mit Salzsäure angesäuert.

Von den jeweilig ausgefallenen Harnsäure-Krystallen wurden einige herauspipettiert (mit etwas Harn) und unterm Deckglas mikroskopisch betrachtet. Sie zeigten bald die typischen Wetzsteinformen, bald, namentlich nach künstlicher Ansäuerung, Tonnen-, Garben-, Drusen- und andere Formen. Dumbbells oder

kugelartig gestaltete sind mir hierbei, wie auch bei allen späteren Proben, zufällig nicht zu Gesicht gekommen.

Brachte man nun an den Rand des Deckglases einen oder einige Tropfen eines recht dünnen Alkalis (Kali- oder Natronlauge, Sodalösung, auch Borax wurden benutzt), so zeigte sich, dass die Harnsäure der Krystalle, sobald das Alkali sie erreichte, vom Rande her aufgelöst wurde, dass aber an dem gesamten Rand jedes Krystalls ein blasser, etwa grauweisser, fast völlig durchsichtiger, strukturloser Saum erschien, der deutlich, meist bis in die feinsten Einzelheiten, Contur und Grösse des Krystalls beibehielt. Allmählich — langsamer oder schneller je nach der Grösse der Krystalle sowie nach dem Verhältnis zwischen dem Alkali und der Säure der sie umgebenden Flüssigkeit — verschwand die glänzende braungelbe Harnsäure ganz aus dem zurückbleibenden Stroma. Wir können uns in dieser Richtung völlig analog dem äussern, was Ebstein bezüglich der Lösung der Harnsäure kleinster Concrementchen hervorhebt, dass er nämlich immer eine allseitig gleichmässig nach innen fortschreitende Lösung beobachtet habe. Bezüglich der zur Darstellung eines schönen Stromas nötigen Zeit wäre zu sagen, dass bei günstigen Alkalescenzverhältnissen der erste Saum wenige Sekunden nach Zusatz des Alkalis sichtbar wurde, und die Lösung der Harnsäure in 2, 3, 5, 8, 10 Minuten vollendet war. War das Alkali relativ zu stark, so zerschmolzen die Stromata im Gesichtsfeld. Dies ging entweder derart vor sich, dass sie gleich nach Vollendung der Harnsäurelösung sich vom Rande her auflösten, oder — und zwar meist — so,

dass erst ein Saum von Grösse und Contur des ursprünglichen Krystalls sichtbar wurde, dann aber mit dem Kleinerwerden des Harnsäurekerns gleichzeitig auch kleiner wurde, um endlich augenblicklich nach dem Verschwinden der letzten Spur des Kerns auch zu zerfliessen.

Wir haben in diesen Prozessen offenbar die Hauptursache dafür, dass die Stromata der Krystalle bisher noch nicht beobachtet, resp. noch nicht erwähnt wurden. Man löste die Harnsäure wohl immer in verhältnismässig zu starkem Alkali, und dann verschwand das Stroma mit der Harnsäure; ein Saum mag wohl bei Auflösung von solchen Krystallen oft gesehen, wird aber für eine verdünnte Randpartie der Harnsäure gehalten worden sein. Gewiss aber ist auch folgendes mit daran Schuld, dass die Harnsäurekrystalle bisher als „erfahrungsgemäss" (Ebstein) stromafrei betrachtet wurden: Die — sagen wir einmal — Krystallschatten bleiben nur liegen, wenn der Flüssigkeitsstrom unter dem Deckglas ein ruhiger ist; sie werden aber bei einigermassen rascherem Fliessen sofort verschwemmt, resp. die Säume werden von den „Kernen" abgerissen und dabei — wie es bei ihrer Zartheit natürlich ist — teilweise oder ganz aus ihrer Form gebracht. Besonders leicht passiert dergleichen, wenn man an der dem Alkalitropfen entgegengesetzten Deckglasseite mit einem Filtrierpapierstreifen ansaugt und dabei nicht die grösste Vorsicht beobachtet. Dagegen habe ich bei unsern Objekten niemals eine ungünstige Wirkung von Deckglasdruck wahrgenommen, wie dies Ebstein von seinen Concrementgerüsten angibt, die ja wohl meist wesentlich massiger sind als unsere „Schatten", welche auch

in minimalen Flüssigkeitsresten noch frei schwimmen können.

Wie die Ebstein'schen und Posner'schen Stromata liessen sich die unsern mit den verschiedensten Anilinfarbstoffen tingieren. Bei den ersten dieser präparatorischen Untersuchungen wollte die Färbung nicht regelmässig gelingen. Als ich aber dann die Flüssigkeit, in der die Schatten nach der Lösung der Harnsäure lagen, durch vorsichtiges Absaugen mit Filtrierpapier entfernte, und durch Nachträufeln von destilliertem Wasser sie in neutral reagierende Flüssigkeit brachte, wirkten die Farben constant gut ein.

Es kamen zur Verwendung Methylenblau, Bismarckbraun, Eosin, dann Hämatoxylin, Borax- und Lithioncarmin.

Die blauen Farbstoffe gaben die schönsten Bilder, besonders wenn es gut gelang, das Stroma eines halbgelösten Krystalls zu färben. Ein tiefblauer Saum von der z. B. wetzsteinförmigen Contur des ursprünglichen Krystalls umgibt den scharfrandigen, etwa eiförmigen Buckel aus ungelöster Harnsäure, welcher nun fast immer nicht mehr gelbbraun glänzt, sondern grün gefärbt ist; die gelbbraune Harnsäurefarbe wird von der blauen Farbe der darüber und darunter liegenden Stromaschichten zu grün ergänzt. Die umgebende blaue Flüssigkeit kann man vorsichtig wegsaugen, so dass das Gesichtsfeld mit seinem überzeugenden Bild ganz rein ist.

Bald wurde begonnen, den verdünnten Alkalien einen leichten Alkoholzusatz zu geben, um die zarte Consistenz der Stromata einigermassen zu festigen. Es erwies sich dieser Zusatz als sehr praktisch. Eb-

stein hat das gleiche Mittel im gleichen Sinn mit Erfolg angewendet. Dieses Verhalten dem Alkohol gegenüber sowie die andern bis dahin gefundenen Eigenschaften unserer Objekte, besonders also ihre Färbbarkeit, mussten unter Hinzunahme der Befunde von Ebstein und von Posner die Eiweissnatur unserer Stromata sehr wahrscheinlich machen.

Nachdem nun auf Grund der bisherigen Versuche einerseits eine gewisse Sicherheit gewonnen war, dass die Stromata thatsächlich stets in den Harnsäuresedimenten vorhanden sind, anderseits einige Erfahrungen zur Technik ihrer Darstellung gesammelt waren, konnte daran gegangen werden, die weiteren Versuche über die organische Substanz der Harnsäuresedimentkrystalle unter gewisse Bedingungen zu setzen, um auf etwaige Variationen in ihrem Verhalten aufmerksam zu werden, inbesondere, um zuzusehen, ob sie doch vielleicht unter gewissen Bedingungen fehle. Auch konnte versucht werden, die Substanz unserer Stromata von mehr klinischen Gesichtspunkten aus zu betrachten und zu prüfen.

Das Verfahren zur Darstellung konnten wir nun vereinfachen, um die weiteren Versuche weniger zeitraubend zu gestalten, und das gute Gelingen der Darstellung weniger von kleinen Zufälligkeiten abhängig zu erhalten. — Unter Benutzung der gewonnenen Erfahrungen gelang es, eine Mischung herzustellen, die das lösende Alkali, den festigenden Alkohol und das Pigment in zweckentsprechender Concentration in sich vereinigte.

Wir benutzten also von nun an folgende Flüssigkeit:

Liq. Kalii caustici (15 %) e bacillis par.	20,0
Alcoh. absol.	20,0
Aq. destillat. bis filtrat.	100,0
1 % wässrige Lösung von Bismarckbraun	10,0

Diese Mischung, zusammen nochmals filtriert und in dunklem Glase aufbewahrt, hielt sich ziemlich lange brauchbar und erwies sich als gut geeignet, die Schatten rasch und gleich gefärbt erscheinen zu lassen. Doch konnte nicht verkannt werden, dass die damit zustande kommende Färbung weniger intensiv ist als die nach der früher angewandten Methode (Lösung, Neutralisation der umgebenden Flüssigkeit und Färbung gesondert). Auch liefern die Farben wie Methylenblau, Hämatoxylin u. a., die sich nicht, wie das Bismarckbraun es thut, in der combinierten Lösung brauchbar erhalten, prägnantere Bilder.

Anderseits wurden von nun an die Krystalle mehrfach rasch in zweimal filtriertem dest. Wasser gewaschen, ehe sie (mit einem Rest neutralen Wassers) auf den Objektträger kamen.

Als solcher wurde bei den nun folgenden Versuchen fast ausschliesslich (starke Vergrösserung bei kleinen Krystallen ausgenommen) der gehöhlte Objektträger benutzt, den man zur Untersuchung von Bakterien im hängenden Tropfen verwendet.

An der Hand dieses vereinfachten Verfahrens trat ich nun der Sache in folgender Weise näher.

I. Von 10 Patienten (6 m., 4 w.), welche keine Affektionen der Nieren und Harnwege boten und, soweit eruierbar, nie geboten hatten, wurden Harnproben gesammelt. Diese waren sämtlich gut sauer, nicht sehr dünn und eiweissfrei.

Angewandt wurde zu dieser Constatierung die sogenannte Heller'sche Schichtprobe, die bekanntlich sehr empfindlich ist.

Diese 10 Proben wurden in je 2 Portionen geteilt. Hiervon wurde jedesmal die eine sorgfältig filtriert, die andere nicht. Die 10 filtrierten sowohl wie die 10 nicht filtrierten Proben wurden nun wieder in je 2 Portionen geteilt und von diesen je eine mit einigen Tropfen concentrierter Salzsäure versetzt, die andere nicht.

Bei diesen, wie bei allen folgenden Versuchen kamen alle Proben in gut gereinigte, signierte Erlenmeyerkölbchen mit ganz glatten Wänden; die Kölbchen blieben stets so lange wie möglich mit festen Wattepfropfen dicht verschlossen. Es standen nun also 4 Reihen zur Verfügung:

a. 10 nicht filtrierte Harne ohne HCl;
b. 10 filtrierte „ „ „
c. 10 nicht filtrierte „ mit „
d. 10 filtrierte „ „ „

Bei den Harnen unter Gruppe a und b waren natürlich hier wie bei den folgenden Versuchen, die fast alle mit der „Vierportionen-Methode" gemacht wurden, einige Harne, die nach 24 und zweimal 24 Stunden keine Krystalle von Harnsäure hatten ausfallen lassen (wohl aber zum Teil solche von Tripelphosphat, wovon später). Alle übrigen zeigten 24 Stunden nach dem Ansetzen Harnsäurekrystalle, sämtlich gut ausgebildet, von den verschiedensten Formen, meist derart, dass in jedem Erlenmeyerkölbchen ausschliesslich oder fast ausschliesslich dieselbe Krystallform sich darbot.

Die Krystalle der Gruppen a und b waren, wo

nicht besonders bemerkt, bei allen folgenden wie bei diesem Versuch einfache Wetzsteine oder einfache regelmässige Tönnchenformen, also wohl verdickte, auf der Kante, statt auf der Fläche liegende Wetzsteine.

Sämtliche Krystalle nun enthielten deutlich färbbare Schatten von der oben beschriebenen Art. Die dickeren Krystalle boten etwas consistentere Schatten als die feineren. Sonst war unter ihnen allen keinerlei Differenz zu constatieren.

Die vierteilige Versuchsreihe zeigte:

1. Die Schatten sind nicht abhängig von einem abnormen Eiweissgehalt des Harns, aus dessen Krystallen sie dargestellt sind.

2. Der in den Krystallen eingeschlossene Körper ist gelöst im Harn — sonst hätte er nicht in den Krystallen aus den filtrierten Proben erscheinen können. Er kann also gewiss nicht als präformiertes Klümpchen die Harnsäure aufgenommen haben, wie dies Ebstein für einen Teil der kleinsten Concrementchen nachgewiesen hat.

3. Es ist im Harn genug organisches Material, um sämtliche daraus ausfallenden oder ausfällbaren Harnsäurekrystalle mit gut ausgebildetem Stroma zu versorgen; zahlreiche Stichproben von jedem einzelnen Präparat — nie ein Ausfall).

II. Es kamen nun 10 serumalbuminhaltige Harne zur Untersuchung. Dieselben stammten teils von acuter Nephritis, teils von chronischer (darunter, soweit diagnostierbar, keine gichtische). Die Versuchsanordnung war die gleiche, die wir oben beschrieben haben.

Das Resultat: keine Differenz der Stromata unter

einander und keine gegenüber denen aus albuminfreiem Harn war bemerkbar.

Einen Nebenbefund aber möchten wir hier nicht unerörtert lassen. Unter den 10 Harnen war der eines Arztes, der vor vier Jahren eine hämorrhagische Influenzanephritis durchgemacht hatte, seitdem an wechselnd starker Albuminurie leidet, jedoch, solange diese aus dem acuten Stadium getreten ist, trotz häufiger Untersuchung nie mehr Cylinder in seinem Urine fand.

Von diesem Urin zeigte die Probe a (nicht filtriert, ohne H Cl) sehr reichliche, unter sich äusserst ähnliche, grosse Drusen — in einem Centrum verbundene, nach allen Richtungen starrende, grosse Wetzsteine. Diese s p o n t a n ausgefallenen, auffallenden Drusen wollte ich näherer Untersuchung unterziehen, insbesondere, um die zu erwartenden Schatten blau zu färben. Es wurden einige davon in einem Uhrschälchen in schwaches Alkali ohne Farbe und ohne Alkohol gebracht. Zu meinem Erstaunen enthielt nach wenigen Minuten das Schälchen, welches ich ein paar Schritte (zum Platz des Mikroskops) getragen hatte, lauter fast glanzlose, rundliche, wenig zackige Körnchen, welche ganz den Eindruck kleiner Concrementchen machten. Aus den hervorstehenden Spitzen war die Harnsäure gelöst, die Schatten dieser Spitzen hatten sich auf die centraleren Partien umgeschlagen und hafteten einigermassen fest daran. Eine absichtliche Wiederholung des zufälligen Vorgangs lieferte dieselben Gebilde, und alle, denen ich dieselben zeigte, hatten den Eindruck, dass es Harnsand- oder Harngrieskörnchen wären.

(Löste man übrigens wie sonst solche Drusen

im gehöhlten Objektträger unter dem Mikroscop, so gaben sie prachtvolle Stromata. Diese waren natürlich etwas massiger als die aus den viel feineren einfachen Krystallen.)

Man kann angesichts dieser Beobachtung den Gedanken nicht von der Hand weisen, dass wohl manchmal Harnsäuredrusen, die innerhalb der Harnwege ausgefallen sind, als solche, ganz sand- oder grieskornähnliche Gebilde entleert werden könnten, wenn sie innerhalb der Harnwege infolge eines Wechsels in der Acidität des sie umgebenden Harns einem ähnlichen partiellen peripheren Auflösungsprozess, wie wir ihn künstlich herbeiführten, unterlegen hatten. Dass aber zu verschiedenen Zeiten des gleichen Tages wesentlich verschieden reagierende Harne, und bei saurer Reaktion des gesamten Tagesurins, doch auch alkalisch reagierende Portionen entleert werden können, ist ja erwiesen.

III. Eine dritte Versuchsreihe nahm ihre Tendenz darauf, festzustellen, ob die Bestandteile der sogenannten Nubecula einen Einfluss auf die Stromabildung erkennen liessen. — Hatte ja doch Ebstein gelegentlich der Kritik von Pfeiffers „organischem Plasma im normalen Harn" zugegeben, dass sich „von vornherein die Möglichkeit nicht leugnen lasse, dass die auch im normalen Harn enthaltenen organischen (animalischen) Stoffe (Schleim und Kohlehydrate — tierisches Gummi) in der Weise, wie Pfeiffer es sich denkt, das organische Gerüst für die bei seinen Versuchen erhaltenen harnsauren Concremente liefern können". — Nun, der Schleim macht ja den grössten Teil jenes „Wölkchens" aus, das man in den meisten Harnen, nachdem sie 24

Stunden gestanden, antrifft. Dieses Schleimwölkchen aber kann man zum allergrössten Teil durch Filtration aus dem Harn entfernen.

So wurden denn 10 Harnproben von gesunden Männern (sämtlich Ärzte) 24 Stunden nach der Entleerung, also nachdem sich die Nubecula gebildet hatte, filtriert, und zwar langsam und durch doppelte Filter. Sodann wurden die Harne angesäuert (mit H Cl), und nach wiederum 24 Stunden die Stromata dargestellt. Sie waren sämtlich durchaus so vollkommen, wie jene aus den Harnen, die der Nubeculabestandteile nicht beraubt worden waren.

IV. Eine vierte Beobachtungsreihe betraf die Harne von Personen, die über beim Urinieren auftretendes Brennen klagten, ohne dass anamnestisch oder objektiv entzündliche Urethritiden oder sonst eine genügende Ursache ermittelt werden konnte, so dass fast nur der zeitweilige Abgang von Harnsand (bezw. Gries) oder Krystallen in Frage kommen konnte. Es musste als möglich betrachtet werden, dass hier auch in den Zeiten, in denen die Urinentleerung ohne Gefühl von Brennen vor sich ging, ein pathologischer Prozess der oberen Harnwege vorlag, der im Sinn der Ebstein'schen epithelialen Katarrhe etwa Eiweiss zu Concrementen lieferte. Aus 5 Harnen der Art, die ohne Brennen entleert waren, wurden wieder 4 Reihen gebildet. Keine von den 20 Proben zeigte in den aus ihr gewonnenen Schatten eine bemerkbare Abweichung derselben untereinander oder von denen der andern Versuche. Aus dieser kleinen Versuchsreihe lässt sich allenfalls mit Wahrscheinlichkeit entnehmen, dass aus dem Verhalten der im Glas zustande gekommenen Sedimentstromata kein

Schluss darauf gezogen werden könnte, ob ein pathologischer, eiweissliefernder Prozess innerhalb der Harnwege vorhanden ist.

V. Hieran anschliessend wurden 4 Harne von Patienten mit echter Gelenkgicht geprüft, die noch keine Zeichen von Mitbeteiligung der Nieren boten, also bei mehrmaliger Untersuchung keinen Eiweissgehalt des Urins sowie keine Zeichen am Circulationsapparat, woraus auf Gichtniere zu schliessen gewesen wäre. Eine Patientin hatte daneben eine Mitralinsufficienz, weswegen wohl ihr Gelenkleiden von anderer Seite für chronischen, resp. recidivierenden Gelenkrheumatismus gehalten worden war. Sie hatte aber zur Zeit unserer Behandlung deutliche Tophi. — Einer der Harne kam während eines typischen Gichtanfalls zur Untersuchung.

Die Vierportionenmethode lieferte wiederum constant gute Schatten, aus deren Beschaffenheit aber keinerlei Anhaltspunkte für Annahme eines Prozesses anderer Natur entnommen werden konnten, als derer, die uns in den anderen Fällen das Sedimentstroma geliefert hatten.

VI. Hieran wiederum reihte sich ein Fall mit starker Arythmie des Pulses bei echter Gicht, Arteriosklerose und Emphysem, wo aber doch bei mehrfacher Prüfung der Harn stets eiweissfrei war. — Auch hier waren keine Besonderheiten an den Schatten der 4 Proben zu bemerken.

VII. Als Gegenstück zu VI. ein Fall mit echten, aber seltenen Gichtanfällen in den Grosszehengelenken, zeitweise viel Eiweiss, Arteriosklerose, starker Herzhypertrophie mit systolischem Geräusch an der Mitralis, Unterschenkelödem und auf Cirr-

hose verdächtiger Leber bei einem Potator, der es früher häufig auf 18 Liter Bier pro die gebracht hatte.

Vier Proben, keine Besonderheit. Eine Wiederholung des Verfahrens einige Wochen später lieferte das gleiche Resultat.

VIII. Endlich untersuchten wir 3 Patienten mit Abgang von — sit venia verbo — Harnsäurepartikeln.

Alle drei hatten schon mehr oder weniger heftige Nierenkoliken gehabt, die aber gut vorübergegangen waren. Die Partikel, sämtlich in kolikfreien Zeiten, aber unter Brennen in der Urethra entleert, stellten uns nun vor die Frage: Handelt es sich um Concremente oder Sedimente?

a) Zwei von den Fällen gehörten offenbar enger zusammen. Die von ihnen mehrere Tage hintereinander entleerten Harnsäurepartikel hätte Ebstein wohl sicher als Sand und Gries in seinem Sinn anerkannt. Daran, dass sie fertig entleert wurden, ist kein Zweifel. Sie wurden immer wenige Stunden nach der unter Brennen erfolgten Entleerung untersucht, nachdem sie vom Harn durch Filtration getrennt worden waren. Die Körnchen erinnerten zum grössten Teil absolut nicht mehr an Krystalle, sondern konnten ganz wohl als secundär imprägnierte Eiweissklümpchen betrachtet werden. Auf einen kleinen Teil aber der Partikel beider Harne passten vortrefflich die Worte Ebsteins: „. . . . . selbst wenn dieselben in Formen auftreten, welche Krystallconglomeraten oder auch besonders grossen Einzelkrystallen zum Verwechseln ähnlich zu sein scheinen.“ Dieser kleinere Teil der unter den anderen verstreuten Partikel hätte als Krystalldrusen

oder besonders verunstaltete Einzelkrystalle und ebensogut als Concrementchen im Ebstein'schen Sinn gelten können. Das organische Gerüst der beiden Arten lieferte gar keinen Anhaltspunkt für ihre Unterscheidung: es war homogen und strukturlos und nur insofern von den aus typischen Krystallen dargestellten verschieden, als es massiger war, weil eben die Partikelchen, aus denen sie stammten, massiger waren als die einfachen Krystalle.

Angesichts dieses Befundes fiel für uns die Möglichkeit einer strengen Scheidung von Concrementchen und Sediment.

b) Der dritte von den 3 Patienten nun entleerte unter Brennen lauter einfache Krystalle, meist Wetzsteine und wenig davon abweichende Formen. Diese Krystalle würde Ebstein gewiss als im Körper ausgefallene Sedimente anerkannt haben, wenn ihm ihr Stroma entgangen wäre. Er würde sie dagegen zu Concrementen haben erklären müssen — analog dem auf Seite 25 erwähnten Aggregat aus Oxalatkrystallen — wenn er bei ihnen die Stromata bemerkt hätte. Und doch wichen diese Stromata in nichts von denen der Krystalle ab, die sicher im Glase ausgefallen waren.

Nebenbei erwähnenswert erscheint, dass dieser Patient — unser Institutsdiener, den wir immer unter Augen haben — erstens einmal nie Eiweiss im Urin hatte und zweitens, dass die Harnsäure seines Harns meist binnen wenigen Stunden nach der Entleerung spontan ausfällt. Aus letzterem Umstand erklärt sich leicht, warum er oft fertige Sedimentkrystalle entleert — wenn er eben den stets sehr sauren Harn lange in der Blase behält.

IX. Zum Schluss haben wir noch zu berichten über zwei Fälle von spontaner Auskrystallisierung der Harnsäure in Form der rhombischen Plättchen.

Der erste betraf einen Patienten mit hysterischen Anfällen. Der betreffende Harn wurde kurz nach einem solchen entleert. Er war nahezu wasserhell und die bald aus ihm ausfallenden rhombischen Plättchen waren fast farblos. Diese enthielten ein äussert feines, aber doch typisches Gerüst, welches sich (allerdings bei sehr grosser Vorsicht) auch deutlich färben liess. (Unsere alkoholische Bismarckbraun-Alkalilösung wurde noch verdünnt angewandt, auch Alkali und Farbe gesondert zugesetzt. Lysidinlösung lieferte bei ihnen noch schöne unverletzte Stromata, die Methylenblau vorzüglich annahmen.) Den zweiten Urin dieser Art lieferte wiederum unser Institutsdiener, und zwar nachdem er am Abend vorher reichlich Bier bekommen hatte, weil er auf Grund beträchtlicher Erfahrung versicherte, darauf am andern Tag eine ganze Menge Kryställchen präsentieren zu können. Er fing dann gewissenhaft an dem betreffenden Abend, in der Nacht und am Morgen den reichlichen, sehr diluierten Harn in vier Portionen gesondert auf. Die Abendportion, die hellste von allen, enthielt am Morgen die rhombischen Plättchen. — Für deren Stromata gilt dasselbe wie für die des vorerwähnten Urins.

In beiden Fällen waren die Plättchen für schwächere Vergrösserung genau das, was man als die Krystallform der reinen Harnsäure und somit als die Grundform des Wetzsteins anzusehen pflegt. Durch stärkere Vergrösserung aber wurde in beiden Fällen eine minimale Abstumpfung an den Enden

der einen Diagonale sichtbar. (Folge der Unreinheit durch den Einschluss?)

Im Folgenden nun möchten wir einige Versuche besprechen, durch welche wir die Eigenschaften unserer organischen Substanz noch des weitern kennen zu lernen bemüht waren.

Zunächst wollten wir ermitteln, ob die Stromasubstanz der Harnsäure auch bei mehrmaligem Umkrystallisieren treu bliebe. Eine grössere, sorgfältig filtrierte Menge eiweissfreien Harns, von einem gesunden Menschen in 12 Stunden entleert, wurde mit H Cl stark angesäuert. Nach 24 Stunden wurden die Krystalle abfiltriert und das dieselben tragende Filter über einem Gefäss mit destilliertem, mehrfach filtriertem Wasser durchlöchert, dann wurden die Krystalle zusammen mit Fäden vom Filter in das H_2O hinuntergespült. Sodann wurde das Wasser mit den Krystallen und Papierfäden durch Zusatz reinster Natronlauge schwach alkalisch gemacht und erwärmt. Die Krystalle lösten sich, und die Fäden konnten nun abfiltriert werden. Aus dem Filtrat wurde die Harnsäure durch Salzsäure wiederum ausgefällt, und nun nach 24 Stunden die Krystalle geprüft. Dieselben waren merkwürdig federfahnenförmig und zeigten feine, aber sehr schön ausgebildete Schatten, die Bismarckbraun gut annahmen.

Eine Wiederholung des Prozesses mit dem gleichen Material lieferte ausser anderen und nun noch heller gefärbten Krystallformen das gleiche Resultat.

Was zu erwarten gewesen, war also eingetreten:

Die Stromasubstanz folgte der Harnsäure bei mehrmaliger Umkrystallisierung.

Den seiner autochthonen Harnsäure in angegebener Weise beraubten Urin versetzten wir (gleich nach dem Abfiltrieren der Krystalle) mit einer grösseren Quantität gekaufter, pulveriger Harnsäure, die sogar synthetisch hergestellt sein sollte. Durch Alkalisierung und Erwärmung wurde dieselbe im Harn zur Lösung gebracht und durch Salzsäure wieder gefällt. Die so entstandenen, etwa rhombischen Krytalle zeigten sämtlich gut ausgebildete Schatten. Es hätte also angenommen werden müssen, dass der Harn, der so viel eigene Harnsäure mit Stromasubstanz versorgen konnte, davon noch sehr viel enthalten müsse. Das war auffallend, und so musste man dazu kommen, die gekaufte Harnsäure zu prüfen. Löste man nun unter dem Mikroskop Klümpchen derselben auf, so restierte ein Gebilde, das man etwa als ein feinmaschiges Netzwerk von Fädchen bezeichnen konnte. Dieses Gebilde liess sich auch unbestimmt färben. Eine alkalische Lösung des Handelsproduktes gab auf Jodquecksilber-Jodkalium geschichtet nach wenigen Minuten sehr schöne Ringe.

Die gekaufte Harnsäure war also offenbar noch behaftet mit organischer Substanz aus den Excrementen, woraus sie gewonnen war.

Wir möchten nach diesem Resultat einer Beobachtung Ebsteins zu einer Erklärung verhelfen, die er nicht geben konnte. Es wird erinnerlich sein, dass Ebstein aus Steinbildnerlösungen mit und ohne Eiweisszusatz Sphärolithe darstellte und auch aus den Steinbildnerlösungen ohne Eiweisszusatz

Stromata erhielt, als er die Sphärolithe auflöste! Da darf wohl mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit vermutet werden, dass Ebstein eben auch unvollkommen gereinigte Harnsäure zur Verfügung hatte.

Es gelang, unsere ungenügend gereinigte Handelsharnsäure nachträglich zu reinigen, indem wir sie mehrmals in concentrierter Schwefelsäure auflösten und durch Verdünnung der concentrierten Schwefelsäure die Harnsäure wieder zum Ausfallen brachten. Die Stromasubstanz wurde dabei wohl verbrannt und die restierenden Harnsäurekrystalle waren rein, d. h. ohne Stroma. (Eine Harnsäure, die aus einem andern Münchner Institut bezogen wurde, enthielt viel weniger von dem organischen Material.)

Wir sind am Ende des Berichts über eine Reihe lohnender Versuche über das Harnsäuresediment. — Wenn mir keine wesentlichen Fehler nachgewiesen werden, so dürfte durch sie erwiesen sein, was schon nach den zuerst geschilderten, mehr präparatorischen Versuchen nahezu sicher gemacht war, nämlich, dass jeder Harn eine, höchst wahrscheinlich zu der Gruppe der Eiweisskörper gehörende Substanz gelöst enthält, die geeignet ist, in den Harnsäurekrystallen mit auszufallen, ihnen ein Stroma zu liefern.

Unsere Ansichten, die uns im Verlauf der Untersuchungen immer sicherer begründet erschienen, hatten aber immer noch sozusagen etwas paradoxes an sich. — Wie hatten diese Verhältnisse nicht schon längst beobachtet werden können! —

So war es uns denn sehr erwünscht, noch eine weitere, wesentliche Stütze dafür zu erhalten. Es stellte sich nämlich heraus, dass auch die Tripel-

phosphatkrystalle, die in einer Reihe unserer Harnproben statt der Harnsäurekrystalle ausgefallen waren, — dass auch sie Stromata enthielten. Wir möchten hierüber keine detaillierten Angaben machen. Es möge genügen, anzuführen, dass sowohl bei einer Reihe von Cystitisfällen in absolut glashellen, scharfrandigen, fertig entleerten Krystallen, wie in Krystallen, die im Glas ausfielen und zum Teil nicht ideal geformt waren — jedenfalls durchaus constant — die schönsten Stromata darstellbar waren. Bemerkt sei, dass dieselben sich immer als vollkommen homogen und bei Gebrauch der üblichen Tinktionsmethoden frei von oder ganz arm an Mikroorganismen erwiesen. Auch wurde von Tripelphosphat (aus eiweissfreien Harnen) eine grössere Menge Krystalle gesammelt. Mit einer Lösung derselben wurden Reaktionen auf die Eiweissnatur der Stromasubstanz vorgenommen mit positivem Resultat.

Diese Reaktionen würden jedoch nicht einwandfrei sein, wenn man mit ihnen allein die Eiweissnatur der Stromata der Sargdeckel (oder der Harnkrystalle überhaupt) begründen wollte. Denn bei der Darstellung der benötigten grösseren Mengen von Tripelphosphatkrystallen entwickelten sich selbstverständlich massenhaft Bakterien in den betreffenden Harnen. Solche wurden in diesen letzteren en masse gewonnenen Sargdeckelkrystallen als Einschlüsse reichlich nachgewiesen, während in den Schatten derjenigen Tripelphosphatkrystalle, die bei Cystitis in der Blase oder bei nur kurzem Stehen der Harnproben gewonnen wurden, oft keine Spur von Mikroorganismen sich eingeschlossen fand, was ich ausdrücklich hervorheben möchte.

Zusammenfassung.

Fügen wir die Ergebnisse der Beobachtungen an den Krystallen der phosphorsauren Ammoniakmagnesia zu den an den Harnsäurekrystallen festgestellten Thatsachen, so dürfte sich das Hauptresultat der Arbeit mit Bestimmtheit folgendermassen formulieren lassen:

Jeder Harn enthält in Lösung eine organische, sehr wahrscheinlich zu den Eiweisskörpern gehörende, Substanz, welche geeignet und geneigt ist, Sedimentkrystalle des Harns — mögen dieselben innerhalb oder ausserhalb der Harnwege ausfallen — mit einem Stroma zu versorgen, das die Krystalle vollkommen durchdringt.

Da nun ein Stroma der Art, und zwar constant, in erst im Glas entstandenen, also unzweifelhaften, sogar in künstlich ausgefällten, Sedimenten nachweisbar ist, so fällt zunächst die Behauptung Ebsteins, dass man Concrement und Sediment nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Stromas unterscheiden könne und müsse, dass also die Concremente durch ihr Gerüst sich als etwas ganz besonderes charakterisierten.

Damit dürfte aber auch einer Ansicht mancher Autoren, also besonders Ebsteins, der Boden entzogen sein, nämlich der Ansicht, dass die Gegenwart organischer Substanz eine Hauptursache, jedenfalls eine conditio sine qua non, bei der Concrementbildung sei. Es ist vielmehr bei zwangloser Auffassung der Verhältnisse gewiss, dass die Steinbildner bei ihrem Ausfallen nur deshalb solche Substanzen

mitreissen, weil eben in jedem Harn derartige vorhanden sind. —

Höchstwahrscheinlich würden die Steine, wenn keine solchen eiweissartigen Substanzen zugegen wären, ohne diese auch zur Ausbildung kommen bei Erfüllung der chemischen Bedingungen für das Ausfallen der Mineralien und längerem Verweilen der wachsenden Krystallconglomerate in den Harnorganen.

Literatur.

Assmuth, Deutsches Archiv f. kl. Med., XX. Bd. 1877, pag. 397.

Austin, Will., A Treatise of the origin and component parts of the stone in the urinary bladder. London 1791. (Referat von Soemmering in den Göttingischen Gelehrten Anzeigen 1792, Stück 71.)

Cantani, A., Patologia e terapia del ricambio materiale. Vol. II. Milano 1878. (Deutsche Uebersetzung von Hahn. Berlin 1880.)

Carter, H. V., On the calculous diseases and some other parts of India. St. Georges Hosp. Reports London 1873, pag. 85.

Derselbe, The microscopic structure and mode of formation of urinary calculs. London 1873.

Ebstein, Wilh., Die Natur und Behandlung der Harnsteine 1884.

Ebstein & Nicolaier, Ueber die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen 1891.

Fourcroy et Vauquelin, Mémoires de l'Institut national Tom IV., pag. 112 und 395. Paris 1803.

Heller, Joh. Flor., Die Harnconcretionen, ihre Entstehung, Erkennung und Analyse. Wien 1860.

Klebs, Archiv f. exp. Pathologie und Pharmacologie IX., pag. 72. — Nichtfärbbarkeit abgestorbener Bakterien.

Meckel von Hemsbach, Mikrogeologie, Berlin 1856.

Pfeiffer, Emil, Zur Aetiologie und Therapie der harnsauren Steine. Verh. des Congr. f. inn. Med. 1886.
Posner, C., Diagnostik der Harnkrankheiten 1894.
Derselbe, Notiz, den Bau der Harnsteine betr. Centralbl. f. d. med. Wissensch. Berlin 1885. XXIII. S. 305.
Derselbe, Ueber Steinkrankheit, Berl. Klin. Wochenschrift 1887, S. 490.
Ralfe, Lancet 1875, Juni 27.
Thompson, H., Maladies des voies urinaires. Traduction par Le Juge de Segrais. Paris 1881.
Ultzmann, R., Ueber Harnsteinbildung. Wien 1875.
Derselbe, Mitteilungen des Wiener med. Doctorencollegiums. 1878. No. 29.
Derselbe, Die Harnconcretionen des Menschen und die Ursachen ihrer Entstehung. Wien 1882.
Walther, Ph. von, Ueber die Harnsteine, ihre Entstehung und Classification, in dessen und Graefes Journal der Chirurgie und Augenheilkunde I. Berlin 1820.
Wollaston, Philos. transactions. London 1810.